

(51) Int.Cl. <sup>8</sup>	識別記号	F I
A 6 1 M 37/00		A 6 1 M 37/00
A 6 1 K 9/70	3 4 3	A 6 1 K 9/70
	3 6 3	3 4 3
		3 6 3

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 25 頁)

(21) 出願番号 特願平8-511837  
 (86) (22) 出願日 平成7年(1995) 9月15日  
 (85) 翻訳文提出日 平成9年(1997) 3月31日  
 (86) 国際出願番号 PCT/US 95/11732  
 (87) 国際公開番号 WO 96/10429  
 (87) 国際公開日 平成8年(1996) 4月11日  
 (31) 優先権主張番号 315, 043  
 (32) 優先日 1994年9月29日  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)  
 (81) 指定国 EP (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), JP

(71) 出願人 アルザ・コーポレーション  
 アメリカ合衆国カリフォルニア州94303-0802, バロ・アルト, ページ・ミル・ロード 950, (ビー・オー・ボックス 10950)  
 (72) 発明者 ゲイル, ロバート・エム  
 アメリカ合衆国カリフォルニア州94022, ロス・アルトス, ラッセル・アベニュー 1276  
 (72) 発明者 リー, ユーン・スー  
 アメリカ合衆国カリフォルニア州94022, レッドウッド・シティ, ウェスト・ダンベリー 108  
 (74) 代理人 弁理士 社本 一夫 (外5名)

(54) 【発明の名称】 離層の少ない改良された経皮デバイス

## (57) 【要約】

薬物溜めと接触接着剤との間に配置された微孔質連結層を含む薬物の経皮投与デバイス。この連結層はブルーミングと離層とを無くし、デバイスからの薬物流動又は放出速度に知覚されうる不利な効果を及ぼさない。

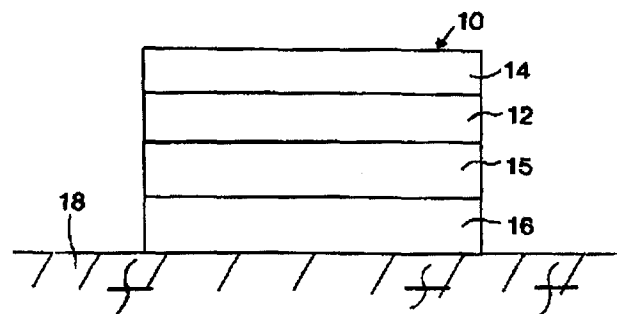


FIG. 1

**【特許請求の範囲】**

1. 治療有効速度での薬物の経皮投与デバイスであって、
  - (a) 治療有効量の薬物と皮膚透過促進量の非イオン界面活性剤とを含む非水性溜めと；
  - (b) 該溜めの皮膚近位面上の微孔質連結層と；
  - (c) 該溜めの皮膚遠位面上のバックングと；
  - (d) 該連結層の皮膚近位面上に該溜めを、皮膚と薬物及び透過促進剤混合物—伝達関係に維持するための手段とを含むデバイス。
2. 治療有効速度での薬物の経皮投与デバイスであって、
  - (a) 治療有効量の薬物と、非イオン界面活性剤の皮膚透過促進剤混合物とを含む非水性第1溜めと；
  - (b) 過剰な透過促進性混合物と飽和又は飽和未満の薬物とを含む第2非水性溜めと；
  - (c) 第1溜めと第2溜めとの間の速度制御膜と；
  - (d) 第2溜めの皮膚遠位面上のバックングと；
  - (e) 第1溜めの皮膚近位面上の微孔質連結層と；
  - (f) 該連結層の皮膚近位面上に第1溜めと第2溜めとを、皮膚と薬物及び透過促進剤混合物—伝達関係に維持するための手段とを含むデバイス。
3. 透過促進剤混合物がモノグリセリド又はモノグリセリド混合物を含む請求項1又は2に記載のデバイス。
4. 透過促進剤混合物が付加的に乳酸エステル又は乳酸エステル混合物を含む請求項3に記載のデバイス。
5. モノグリセリドがグルセロールモノラウレートである請求項3又は4に記載のデバイス。
6. 乳酸エステルがラウリルラクテートである、請求項5に記載のデバイス。
7. モノグリセリドがグルセロールモノラウレートであり、乳酸エステルが

エチルラクテート又はラウリルラクテート又はこれらの混合物である、請求項4記載のデバイス。

8. 微孔質連結層が微孔質ポリプロピレンである、請求項1又は2に記載のデバイス。

9. 微孔質連結層が微孔質ポリエチレンである、請求項1又は2に記載のデバイス。

10. 微孔質連結層が微孔質ポリプロピレンである、請求項7記載のデバイス。

11. 薬物がテストステロンである、請求項8記載のデバイス。

12. 薬物がアルプラゾラムである、請求項8記載のデバイス。

13. 薬物がケトロラクである、請求項8記載のデバイス。

**【発明の詳細な説明】**離層の少ない改良された経皮デバイス発明の分野

本発明は無傷の皮膚に通して身体に薬物を投与するための医用デバイスに関し、さらに詳しくは医用デバイスの接触接着剤と薬物溜め層との界面におけるブルーミングと離層とを治療経皮系からの薬物流量と放出速度に影響を与えずに減ずることに関する。

発明の背景

薬物を皮膚から身体中に吸収させるために投与するデバイスは技術上公知である。例えば、M i r a n d a等への米国特許第4, 915, 950号は、製薬的に受容される感圧性接触接着剤に積層された吸収剤供給源層を包含する経皮薬物投与デバイスを述べている。供給源層はその反対側に積層されたアンカー接着剤層とアンカー接着剤に貼付された薬物-不透性バックキング層とを有する。

J u h a s zへの米国特許第4, 817, 594号は次の5層：透過性物質の第1層；半透性物質層；開放メッシュの形状の導電性(electrically-conducted)物質層；炭素布帛層；及び透過性物質の非接着性の創傷に面する第2層を含有する一体化抗菌性創傷包帯を述べている。

P a i l i nへの米国特許第4, 687, 476号は局部包帯として用いられる連続多重層ストリップを述べており、このストリップは第1ホイルの連続層とその片面上の剥離フィルム(release film)によって保護された皮膚接着剤層を含む積層物質とを有する。

K e i t hへの米国特許第4, 547, 013号は、トリニトログリセロールの経皮全身投与のための、トリニトログリセロールを含み、実質的に二糖を含まないポリマー拡散マトリックスを述べている。この包帯は、アクリル、シリコン又はゴム接着剤と共にフォーム、フィルムタイプ、不織テープ又はビニルテープを含む、皮膚接着剤を有するフェースストック(facestock)層を包含することもできる。

C o l l e y等の米国特許第5, 217, 718号は、バックキング層と、任意

のアンカー接着剤層と、接触接着剤層と、1つ以上の付加的な層との積層複合体である、デクスメデトミジン(dexmedetomidine)の経皮投与のための治療系を述べている。この複合体もアンカー層と接触接着剤層との間に任意の多孔質中間層を含むことが好ましく、アンカーが包含される場合には、これは典型的に吸収性不織布である。

A k e m i 等への米国特許第5, 298, 258号は、その片面に架橋済みゲル層を有する基体(substrate)を含むアクリル系油性ゲル生体接着性(bioadhesive)物質を述べている。

S a k a i 等への米国特許第4, 938, 964号は、慣用的なサポートを用いて施用することができる製剤を述べている。綿又は不織布をサポートとして用いることができる。(上記米国特許の全てはそれらの全体として本明細書に援用される。)

米国特許第4, 904, 475号は水性溜めからイオン化薬物を供給するためのデバイスに用いる多孔質サポート構造体を述べている。

さらに、B l a c k の “経皮薬物投与系(Transdermal Drug Delivery Systems)” U S P h a r m a c i s t, 1982年11月, 49~78頁は商業的に入手可能な経皮薬物投与系に関する付加的なバックグラウンド情報を与える。薬物の経皮吸収に関与する要因の適切な完全要約は、A r i t a 等, “薬物の経皮吸収に関する研究” C h e m. P h a r. B u l l. 18巻, 1970, 1045~1049頁; I d s o n, “経皮吸収”, J. P h a r. S c i. 64巻, 6号, 910~922頁, 及びC l o o n e y, A d v a n c e s i n B i o m e d i c a l E n g i n e e r i n g, 第1部, 第6章, “皮膚からの薬物浸透: 局所又は全身治療法のための制御投与”, M a r c e l D e k k e r 社, ニューヨーク及びバーゼル, 1980, 305~318頁に見いだすことができる。

経皮薬物投与ルートは広範囲な薬物の好ましい投与ルートに迅速に成りつつあるが、経皮投与はその問題がない訳ではない。一般に、接着剤と、例えば非イオン界面活性剤、例えば透過促進剤(例えば、モノグリセリド、即ち、グリセロ

ールモノラウレート又はグリセロールモノオレエート)のような両親媒性分子を含有する薬物溜めとの直接の接触は、接触接着剤／薬物溜めの界面におけるブルーミングの問題を有する。ブルーミングの発生は、溜めに接着剤を積層することによって生じる比較的低いエネルギーの界面に界面活性剤が移動することによって惹起される。

したがって、接触接着剤／薬物溜めの界面におけるブルーミングと離層とを減じた両親媒性分子を含有する薬物溜めと共に用いるために適した薬物投与系を提供することが、本発明の目的である。

薬物溜めと接触接着剤とを相互連結する微孔質連結(tie)層を有する例えば非イオン界面活性剤のような両親媒性分子と共に用いるための経皮薬物投与デバイスを提供することが、本発明の他の目的である。

薬物溜めと、治療経皮系の流動又は薬物放出プロフィルに影響しない接触接着剤とを相互連結する微孔質連結層を有し、界面におけるブルーミングと離層との発生を減ずる経皮薬物投与デバイスを提供することが、本発明のさらに他の目的である。

本発明の上記その他の目的及び利益は、添付図面を参照した下記説明から容易に明らかになるであろう。

#### 図面の簡単な説明

図1は、本発明による経皮薬物投与系の1実施態様の横断面図である。

図2は、本発明の経皮薬物投与系の他の実施態様の横断面図である。

図3は、本発明による経皮薬物投与系のさらに他の実施態様の横断面図である。

図4は、インビトロでの35℃におけるテストステロンの流動に対する微孔質連結層の効果についてのグラフである。

#### 発明の詳細な説明

本明細書で用いる特定の薬物は本発明にとって決定的ではない。本明細書で用いる限り、“薬物”なる用語は、その最も広い意味において、それが施用される生体に対して何らかの有効な効果を生じるように意図された物質として解釈されるべきである。

本明細書で用いる限り、“経皮”投与又は施用なる用語は、局所施用による又はイオン導入法による皮膚、粘膜及び／又は他の体表の通過による作用剤の投与又は施用を意味する。

本明細書で用いる限り、“治療的有效”量又は速度なる用語は、所望の治療結果を生じさせるために必要な、薬物又は活性剤の量又は速度を意味する。

本明細書で用いる限り、“両親媒性”分子とは、親水性である一端部と、疎水性である他方の端部とを有する非対称性分子を意味し、例えば非イオン界面活性剤を包含する。

本明細書で用いる限り、“非イオン界面活性剤”なる用語は、水と他の液体又は固体との界面張力を変化させる効果を有する、例えばモノグリセリドのような非イオン性物質を意味する。界面活性剤は皮膚を横切る薬物移送の透過促進剤として用いることもできる。

本明細書で用いる限り、“モノグリセリド”なる用語は、グリセロールモノラウレート、グリセロールモノオレエート、グリセロールモノリノレエート又はこれらの混合物を意味する。モノグリセリドは一般に、モノグリセリドの混合物として入手可能であり、この混合物は最大量で存在するモノグリセリドからその名称を得る。

本明細書で用いる限り、“グリセロールモノオレエート”なる用語は、グリセロールモノオレエート自体又はグリセロールモノオレエートが最大量で存在するグリセリド混合物を意味する。

本明細書で用いる限り、“グリセロールモノラウレート”なる用語は、グリセロールモノラウレート自体又はグリセロールモノラウレートが最大量で存在するグリセリド混合物を意味する。

本明細書で用いる限り、“グリセロールモノリノレエート”なる用語は、グリセロールモノリノレエート自体又はグリセロールモノリノレエートが最大量で存在するグリセリド混合物を意味する。

本明細書で用いる限り、“ラクテートエステル”又は“アルコールの乳酸エステル”なる用語は、エチルラクテート、ラウリルラクテート、ミリスチルラクテ

ート、セチルラクテート又はこれらの混合物を意味する。

次に図1に関しては、本発明による経皮投与デバイス1の好ましい実施態様を示す。この系は特に、薬物溜めが非イオン界面活性剤を含有する場合に薬物溜め層からの接触接着剤のブルーミングと離層との問題を減ずるために適する。本発明者は薬物溜め層と接触接着剤との間に微孔質連結層を含めることによってこの問題を解決した。図1では、経皮投与デバイス10は、薬物と透過促進性混合物とを含有する溜めを含む。溜め12は好ましくは、薬物と透過促進剤混合物とがその中に分散したマトリックスの形状である。溜め12はバックング層14と微孔質連結層との間に挿入される。この連結層15の他方の側には、インライン接触接着剤層16が存在する。デバイス10は皮膚18の表面に接着剤層16によって接着する。接着剤層16は任意に透過促進性混合物及び／又は薬物を含有することができる。皮膚18にデバイス10を貼付する直前に除去されるものとして、除去可能な剥離ライナー（図1に図示せず）を接着剤層16の露出面に沿って通常備える。

図2では、経皮投与デバイス20は実質的に図1に関して述べたような薬物及び透過促進性混合物含有溜め（“薬物溜め”）12を含む。透過促進剤溜め（“促進剤溜め”）26は全体に分散した透過促進性混合物を含み、飽和の又は飽和未満の薬物を含有する。促進剤溜め26は薬物溜め12の形成に用いられるのと実質的に同じマトリックスから製造される。促進剤26から薬物溜め12への透過促進剤の放出速度を制御するための速度制御膜28を2つの溜めの間に挿入する。

デバイス20の透過促進剤混合物26上にバックング14を重ね合わせる。溜め12の皮膚近位側上には微孔質連結層15と、接着剤層16と、皮膚へのデバイスの貼付前に除去される剥離ライナー24とが存在する。

この連結層の目的は、治療経皮系からの薬物の流動又は放出速度プロファイルに影響を与えずに、薬物溜めと接触接着剤とにおけるブルーミングと離層とを減じることである。可能な連結層は両親媒性分子及び薬物の低い又は無視できるほどの溶解性を有する物質から形成されるべきであり、薬物の流動並びに放出速度が



この連結層によって影響されないように多孔質又は開放(open)構造を有するべきである。有用な連結層は非限定的に微孔質ポリプロピレン膜、微孔質ポリエチレン膜、多孔質ポリカーボネート及びスパンボンド処理(spun bonded)フィラメント材料を包含する。この連結層の主要な明確な特徴は、この連結層が両親媒性分子も薬物も吸収しない物質から形成されることと、薬物と透過促進剤との移送を可能にするほど開放性であることである。

薬物溜め及び／又は接着剤層が連結層のいずれかの側に積層されたときに連結層の空隙(open space)によって画定された空間を埋めるように、デバイスが構成される。

図1と2の実施態様では、溜めのキャリアー又はマトリックス物質は浸出又は流動なしにその形状を維持するために十分な粘度を有する。しかし、マトリックス又はキャリアーが例えば液体又はゲルのような低粘性で流動可能な物質である場合には、組成物を例えば米国特許第4,379,454号から技術上公知である、図3に示すようなポウチ又はポケットに完全に封入すべきである。

図3におけるデバイス30は、デバイスの保護カバーとして、一部は構造サポートとして役立ち、デバイス30の成分がデバイスから漏出するのを防ぐバックリング要素14を含む。デバイス30は、薬物と透過促進剤混合物とを含有し、バックリング要素14から遠位のその表面上に、デバイス30からの薬物及び／又は透過促進剤混合物の放出を制御するための速度制御膜28を有する溜め12をも包含する。バックリング要素の外縁は溜め12の縁に重複し、速度制御膜28の外縁上にパラメーターに沿って流体不透性(fluid-tight)配置で結合する。この密封溜めは圧力、融合、接着及び縁に貼付された接着剤によって、又は技術上公知の他の方法によって得ることができる。このようにして、溜め12はバックリング要素14と速度制御膜28との間のみに含有される。速度制御膜28の皮膚近位側には、微孔質連結層15と、接着剤層16と、剥離可能なライナー24とがそれぞれ存在する。剥離可能なライナー24は皮膚へのデバイス30の貼付前に除去される。

図3のデバイス30の代替実施態様では、溜め12は透過促進性混合物と薬

物とを飽和又は飽和未満で含有する。飽和以上の薬物と付加的量の透過促進剤混合物とが、分離溜めとして作用する接着剤層16中に存在する。

薬物溜め中に含有されるべき組成物は非水性であり、薬物と透過促進剤混合物とを必要な流量(flux)で投与するように設計される。典型的な非水性ゲルはシリコン流体又は鉱油から構成される。鉱油ベースゲルは典型的に1～2重量%のゲル化剤(例えばコロイド状二酸化ケイ素)を含有する。特定のゲルの適合性は薬物と透過促進性混合物の両方及び組成物中の他の要素との、その成分の相容性に依存する。それ故、溜めマトリックスは薬物、透過促進剤混合物、及び任意のキャリアと相容性であるべきである。本明細書で用いる限り“マトリックス”なる用語は、固定された形状の十分に混合された複合体成分を意味する。

非水性(non-aqueous-based)組成物を用いる場合には、溜めマトリックスは好ましくは疎水性ポリマーから成る。適当なポリマーマトリックスは経皮薬物投与の分野で周知であり、例は本明細書に既に援用された上記特許に記載される。典型的な積層系はポリマー膜及び／又はマトリックス、例えば、本明細書に援用される米国特許第4,144,317号に述べられるような、好ましくは約9%から約60%までの範囲内の酢酸ビニル(VA)含量、より好ましくは約9%～40%VAを有するエチレン-酢酸ビニル(EVA)コポリマーを含有する。4～25%の高分子量ポリイソブチレンと20～81%の低分子量ポリイソブチレンと残部の例えば鉱油又はポリイソブテンのような油とを含有するポリイソブチレン／油ポリマーもマトリックス物質に使用可能である。

治療デバイス中に存在する、効果的な治療結果を得るために必要な薬物量は、例えば治療されるべき特定適応症の薬物の最低必要量、マトリックス、接着剤層及び存在する場合の速度制御膜の溶解度及び透過性、並びにデバイスを皮膚に固定する期間のような、多くの要因に依存する。薬物の最低量は、一定の施用期間にわたって所望の放出速度を維持するために十分な量の薬物がデバイス中に存在しなければならないという必要条件によって決定される。安全性のための最大量は、存在する薬物量が有害レベルに達する放出速度を越えることができないという必要条件によって決定される。

薬物は通常、マトリックス又はキャリアー中に飽和より過剰な濃度で存在し、この過剰度は系の薬物投与期間の所望の長さの関数である。しかし、所望の治療速度を与えるために十分な量及び期間で薬物が皮膚又は粘膜部位に連続的に投与される限り、薬物は本発明から逸脱することなく飽和未満のレベルで存在することもできる。

透過促進性混合物は、好ましくは予定投与期間を通して溜め中に促進剤の透過促進量を供給するために十分な濃度で、マトリックス又はキャリアー中に分散される。図3におけるように、付加的な分離透過促進剤マトリックスが存在する場合には、透過促進剤は通常飽和より過剰に分離溜め中に存在する。

本発明に不可欠である薬物と透過促進剤混合物との他に、マトリックス又はキャリアーはダイ(die)、顔料、不活性フィラー、賦形剤及び技術上公知の経皮デバイス向けの薬剤製品の他の慣用的要素をも含むことができる。

個体毎及び同じ身体上の部位毎の皮膚透過性の大きな変動のために、薬物と透過促進剤混合物とを速度制御経皮投与デバイスから投与することが好ましい。接着剤又は他の手段によって速度制御を得ることができる。ある一定量の薬物は皮膚に可逆的に結合するので、デバイスの皮膚接触層がこの量の薬物を担持量(loading dose)として包含することが好ましい。

本発明のデバイスの表面積は  $1\text{ cm}^2$  未満から  $200\text{ cm}^2$  を越えるまで変化することができる。しかし、典型的なデバイスは約  $5\sim 50\text{ cm}^2$  の範囲内の表面積を有する。

本発明のデバイスは数時間から数日間以上までの長期間にわたって薬物を効果的に投与するように設計することができる。皮膚部位を包含することの不利な影響が時間が経つにつれて増大し、皮膚細胞の脱落(sloughing)及び置換の正常サイクルが約7日間で生ずるために、7日間が一般に単一デバイスの貼付の最大期限である。

本発明は皮膚を含めた体表及び膜を通して通常投与される広範囲な種類の薬物の投与に関連して有用性を有すると考えられる。本明細書で用いる限り、“薬物”と“作用剤”なる表現は相互交換可能に用いられ、生物体(living organism)

に投与されて、所望の通常有益な効果を生じる任意の治療的に活性な物質に関してそれらの最も広い解釈を有するように意図される。一般に、これは主要な治療分野の全てにおける治療剤を包含し、非限定的に、ACE阻害剤、腺下垂体ホルモン、アドレナリン作動性ニューロン遮断薬、副腎皮質ステロイド、副腎皮質ステロイド生合成阻害剤、 $\alpha$ -アドレナリン作動性アゴニスト、 $\alpha$ -アドレナリン作動性アンタゴニスト、選択的 $\alpha$ -2-アトルナリン作動性アゴニスト、鎮痛薬、解熱薬、抗炎症薬、アンドロゲン、局所麻酔薬、全身麻酔薬、抗中毒薬(anti-addictive agent)、抗アンドロゲン、抗不整脈薬、抗喘息薬、抗コリン作動性薬、抗コリンエステラーゼ薬、抗凝固薬、抗糖尿病薬、下痢止め薬、抗利尿薬、制吐薬及びプロカイネティック剤(prokinetic agent)、抗てんかん作用薬、抗エストロゲン、抗真菌薬、抗高血圧薬、抗菌剤、抗偏頭痛薬、抗ムスカリン薬、抗腫瘍薬、駆虫薬、抗パーキンソン薬、抗血小板薬、抗黄体ホルモン薬、抗甲状腺薬、鎮咳薬、抗ウイルス薬、非定型的な抗うつ薬、アザスピロデカンジオン類、バルビツレート類、ベンゾジアゼピン類、ベンゾチアジアジド類、 $\beta$ -アドレナリン作動性アゴニスト、 $\beta$ -アドレナリン作動性アンタゴニスト、選択的 $\beta$ -1-アドレナリン作動性アンタゴニスト、選択的 $\beta$ -2-アドレナリン作動性アゴニスト、胆汁酸塩類、体液の量と組成とに影響する作用剤、ブチロフェノン類、石灰化に影響する作用剤、カルシウムチャンネル遮断薬、心血管系薬物、カテコールアミン類と交感神経様作用薬、コリン作動性アゴニスト、コリンエステラーゼ再活性化剤、皮膚生理学作用剤(dermatological agent)、ジフェニルブチルピペリジン類、利尿薬、麦角アルカロイド、エストロゲン、神経節遮断薬、神経節刺激薬、ヒダントイン類、胃の酸性度を制御し、消化性潰瘍を治療するための作用剤、造血剤、ヒスタミン類、ヒスタミンアンタゴニスト、5-ヒドロキシトリプタミンアンタゴニスト、高リポタンパク血症の治療薬、催眠薬及び鎮静薬、免疫抑制薬、緩下剤、メチルキサンチン類、モノアミンオキシダーゼ阻害薬、神経筋遮断薬、有機ニトレート、オピオイド鎮痛薬及びアンタゴニスト、膵臓酵素、フェノチアジン類、プロゲスチン類、プロスタグランジン類、精神障害の治療剤、レチノイド類(retinoids)、ナトリウムチャンネル遮断薬、痙性及び急性筋肉痙攣の

ための作用剤、スクシンイミド類、チオキサンテン類、血栓崩壊剤、甲状腺作用剤、三環式抗うつ薬、有機化合物の管輸送(tubular transport)の阻害剤、子宮運動性に影響する薬物、血管拡張薬、ビタミン類等を包含する。

典型的な薬物は、実例として、限定のためではなく、ベプリジル、ジルチアゼム、フェロジピン、イスラジピン、ニカルジピン、ニフェジピン、ニモジピン、ニトレジピン、ベラパミル、ドブタミン、イソプロテレノール、カルテオロール、ラベタロール、レボブノロール、ナドロール、ペンブトロール、ピンドロール、プロプラノロール、ソタロール、チモロール、アセブトロール、アテノロール、ブタキシロール、エスモロール、メトプロロール、アルブテロール、ビトルテロール(bitolterol)、イソエタリン、メタプロテレノール、ピルブテロール、リトドリン、テルブタリン、アルクロメタゾン、アルドステロン、アムシノニド(amcinonide)、ベクロメタゾン ジプロピオネート、ベタメタゾン、クロベタゾール、クロコルトロン、コルチゾール、コルチゾン、コルチコステロン、デソニド、デソキシメタゾン、11-デソキシコルチコステロン、11-デソキシコルチゾール、デキサメタゾン、ジフロラゾン、フルドロコルチゾン、フルニソリド、フルオシノロン、フルシノニド、フルオロメトロン、フルランドレノリド(flurandrenolide)、ハルシノニド、ヒドロコルチゾン、メドリゾン、6 $\alpha$ -メチルプレドニゾロン、モメタゾン、パラメタゾン、プレドニゾロン、プレドニゾン、テトラヒドロコルチゾール、トリアムシノロン、ベノキシネート、ベンゾカイン、ブピバカイン、クロロプロカイン、コカイン、ジブカイン、ジクロニン、エチドカイン、リドカイン、メピバカイン、プラモキシシン、プリロカイン、プロカイン、プロパラカイン、テトラカイン、アルフェンタニル、クロロホルム、クロニジン、シクロプロパン、デスフルラン、ジエチルエーテル、ドロペリドール、エンフルラン、エトミデート(etomidate)、フェンタニル、ハロタン、イソフルラン、ケタミン塩酸、メペリジン、メトヘキシタール、メトキシフルラン、モルヒネ、プロポフォール、セボフルラン、スフェンタニル、チアミラール、チオペンタール、アセタミノフェン、アロプリノール、アパゾン、アスピリン、アウラノフィン(auranofin)、アウロチオグルコース、コルチシン、ジクロフェナク、ジフルニサ

ール、エトドラク、フェノプロフェン、フルルビプロフェン、チオリンゴ酸ナトリウム金、イブプロフェン、インドメタシン、ケトプロフェン、メクロフェナメート、メフェナム酸、メサラミン、メチルサリチレート、ナブメトン、ナプロキセン、オキシフェンブタゾン、フェナセチン、フェニルブタゾン、ピロキシカム、サリチルアミド、サリチレート、サリチル酸、サルサレート、スルファサラジン、スリンダク、トルメチン、アセトフェナジン、クロルプロマジン、フルフェナジン、メソリダジン、ペルフェナジン、チオリダジン、トリフルオペラジン、トリフルプロマジン、ジソピラミド、エンカイニド、フルカイニド、インデカイニド、メキシレチン、モルシジン、フェニトイン、プロカイナミド、プロパフェノン、キニジン、トカイニド、シサプリド、ドムペリドン、ドロナビノール、ハロペリドール、メトクロプラミド、ナビロン、プロクロルペラジン、プロメタジン、チエチルペラジン、トリメトベンズアミド、ブプレノルフィン、ブトルファノール、コデイン、デゾシン、ジフェノキシレート、ドロコード、ヒドロコドン、ヒドロモルホン、レバロルファン、レボルファノール、ロペラミド、メプタジノール、メタドン、ナルブフィン、ナルメフェン、ナロルフィン、ナロキシロン、ナルトレキソン、オキシブチニン、オキシコドン、オキシモルホン、ペンタゾシン、プロボキシフェン、イソソルビドジニトレート、ニトログリセリン、テオフィリン、フェニルエフリン、エフェドリン、ピロカルピン、フロセミド、テトラサイクリン、クロルフェニラミン、ケトロラク、ブロモクリプチン、グアナベンス、プラゾシン、ドキサゾシン及びフルフェナム酸を包含する。

他の典型的な薬物は、例えばアルプラゾラム、ブロチゾラム、クロルジアゼポキシド、クロバザム、クロナゼパム、クロラゼパート(clorazepate)、デモキセパム、フルマゼニル、フルラゼパム、ハラゼパム、ロラゼパム、メダゾラム、ニトラゼパム、ノルダゼパム、オキサゼパム、プラゼパム、クアゼパム、テマゼパム、トリアゾラム等のようなベンゾジアゼピン類；例えば、アニソトロピン、アトロピン、クリジニウム、シクロペントレート、ジシクロミン、フラボキセート、グリコピロレート、ヘキソシクリウム、ホマトロピン、イプラトロピウム、イソプロパミド、メペンゾレート、メタンテリン、オキシフェンシクリミン、ピレン

ゼピン、プロパンテリン、スコポラミン、テレンゼピン、トリジヘキセチル、トロピカミド等のような抗ムスカリン薬；例えばクロロトリアニセン、ジエチルスチルベストロール、エストラジオール、エストラジオールシピオネート、エストラジオールバレレート、エストロン、エストロンナトリウムスルフェート、エストロピペート、エチニルエストラジオール、メストラノール、キンエストロール、ナトリウムエキリンスルフェート等のようなエストロゲン；例えばダナゾール、フルオキシメステロン、メタンドロステノロン、メチルテストステロン、ナンドロロンデカノエート、ナンドロロンフェンプロピオネート、オキサンドロロン、オキシメトロン、スタノゾロール、テストラクトーン、テストステロン、テストステロンシピオネート、テストステロンエナンテート、テストステロンプロピオネート等のようなアンドロゲン；又は例えばエチノジオールジアセテート、ゲストデン、ヒドロキシプロゲステロンカプロエート、レボノルゲストレル、メドロキシプロゲステロンアセテート、メゲステロールアセテート、ノルエチンドロン、ノルエチンドロンアセテート、ノルエチノドレル、ノルゲストレル、プロゲステロン等のようなプロゲステンを包含する。

好ましくは、経皮薬物投与デバイスは薬物が効果的な治療結果を生じるように所定期間にわたって皮膚を通して薬物を全身投与するために十分な量の透過促進剤を含有する。

上記特許は、本発明による経皮薬物投与デバイスの種々な層及び要素の製造に使用可能である非常に多様な物質を述べている。それ故、本発明は本明細書に特に開示する物質以外の物質の使用をも包含し、今後当該技術分野に知られるようになり、必要な機能を果たすことができるような物質を包含する。

本発明の実施を説明するために下記実施例を提供するが、これらの実施例は本発明を如何なる意味でも限定することを意図しない。

#### 実施例 1

密閉式ミキサー（Bra Bender型ミキサー）内で40%の酢酸ビニル含量を有するエチレン-酢酸ビニルコポリマー（“EVA40”，U. S. I. Chemicals，イリノイ州）をEVA40ペレットが融合するまで混合す

ることによって、薬物／透過促進剤溜めを製造した。次に、テストステロン、グリセロールモノラウレート、乳酸、ミリスチルラクテート、ラウロイルラクチル酸(lauroyl lactic acid)及びラウリルラクテートを必要に応じて加えた。混合物をブレンドし、冷却し、カレンダー処理して、5mm厚さのフィルムを得た。溜めの組成を表1に記載する。

表1

薬物／透過促進剤溜めの組成 (重量%)

図4

GML／ラウリルラクテート／乳酸／テストステロン／EVA40  
20／12／3／10／55  
GML／ミリスチルラクテート／乳酸／テストステロン／EVA40  
20／12／3／10／55  
GML／ラウロイルラクチル酸／テストステロン／EVA40  
20／5／10／65  
GML／ラウリルラクテート／ラウロイルラクチル酸／テストステロン／  
EVA40  
20／12／5／10／53

次に、このフィルムを片側でアクリル接触接着剤(MSP041991P, 3M)に、反対側でMedpar(登録商標)バックング(3M)に積層した。全ての系をCelgard(登録商標)(Hoechst Celanese)微孔質ポリプロピレン膜を含めると含めないで試験した、この膜は存在する場合には、溜めと接着剤との間に積層された。次に、積層体をステンレス鋼パンチによって1.98cm<sup>2</sup>の円にカットした。

ヒト表皮の円形ピースを水平透過セル上に、角質層をセルのドナー区画に向けて取り付けた。次に、系の剥離ライナーを除去し、系を表皮の角質層側上に位置合わせした。次に、セルを遮蔽した。35℃で平衡させたレセプター溶液(0.10%フェノール／H<sub>2</sub>O)の既知量をレセプター区画に入れた。気泡を除去し、セルにキャップを施し、35℃の水浴シェーカーに入れた。



一定の時間間隔をおいて、全レセプター溶液をセルから取り出し、予め35℃で平衡させた新鮮なレセプター溶液の等量と置換した。HPLCによってテストステロン含量を分析するまで、レセプター溶液をキャップしたバイアル中で4℃において貯蔵した。

種々な系に関して得られた流量を図4に示す。図4に示すように、Celgard（登録商標）を含有するデバイスの流量は平均して、Celgard（登録商標）膜を含有しないデバイスから得られる流量に等しかった。

ブルーミング又は離層は観察されなかった。

本発明をある一定のその好ましい実施態様に特に関して詳述したが、変更及び修正が本発明の範囲と要旨から逸脱せずになされうることは理解されるであろう。

【図1】

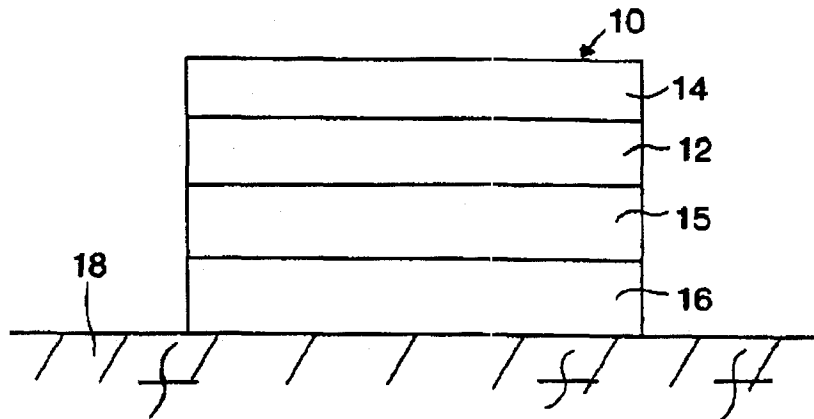


FIG.1

【図2】

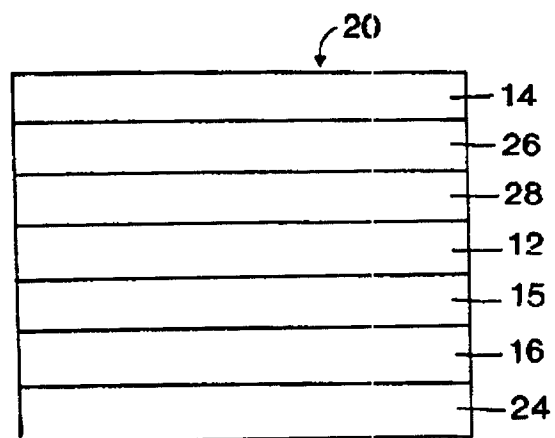


FIG.2

【図3】

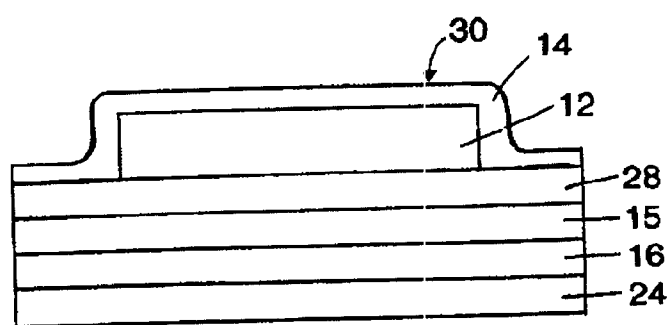


FIG.3

【图4】

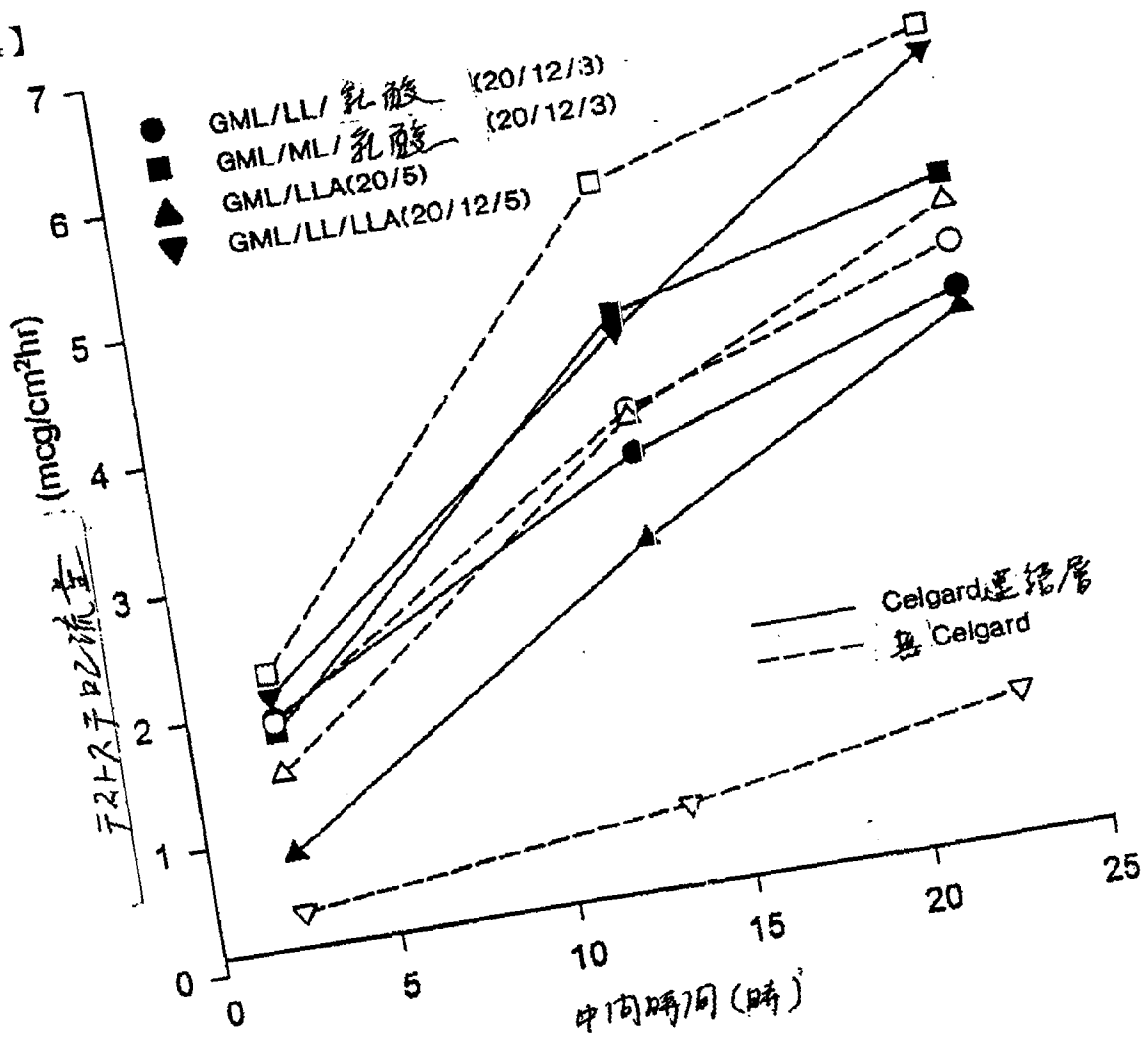


FIG. 4

【手続補正書】特許法第184条の8第1項

【提出日】1996年10月22日

【補正内容】

請求の範囲

1. 治療有効速度での薬物の経皮投与デバイスであって、
  - (a) 治療有効量の薬物と皮膚透過促進量の非イオン界面活性剤とを含む非水性溜めと；
  - (b) 該溜めの皮膚近位面上の非速度制御性連結層膜と；
  - (c) 該溜めの皮膚遠位面上のバックングと；
  - (d) 該連結層の皮膚近位面上に該溜めを、皮膚と薬物及び透過促進剤混合物—伝達関係に維持するための手段とを含むデバイス。
2. 治療有効速度での薬物の経皮投与デバイスであって、
  - (a) 治療有効量の薬物と、非イオン界面活性剤の皮膚透過促進剤混合物とを含む非水性第1溜めと；
  - (b) 過剰な透過促進性混合物と飽和又は飽和未満の薬物とを含む第2非水性溜めと；
  - (c) 第1溜めと第2溜めとの間の速度制御膜と；
  - (d) 第2溜めの皮膚遠位面上のバックングと；
  - (e) 第1溜めの皮膚近位面上の非速度制御性連結層膜と；
  - (f) 該連結層の皮膚近位面上に第1溜めと第2溜めとを、皮膚と薬物及び透過促進剤混合物—伝達関係に維持するための手段とを含むデバイス。
3. 透過促進剤混合物がモノグリセリド又はモノグリセリド混合物を含む請求項1又は2に記載のデバイス。
4. 透過促進剤混合物が付加的に乳酸エステル又は乳酸エステル混合物を含む請求項3に記載のデバイス。
5. モノグリセリドがグルセロールモノラウレートである請求項3又は4に記載のデバイス。

6. 乳酸エステルがラウリルラクテートである、請求項5記載のデバイス。

7. モノグリセリドがグルセロールモノラウレートであり、乳酸エステルがエチルラクテート又はラウリルラクテート又はこれらの混合物である、請求項4記載のデバイス。

8. 微孔質連結層が微孔質ポリプロピレンである、請求項1又は2に記載のデバイス。

9. 微孔質連結層が微孔質ポリエチレンである、請求項1又は2に記載のデバイス。

10. 微孔質連結層が微孔質ポリプロピレンである、請求項7記載のデバイス。

11. 薬物がテストステロンである、請求項8記載のデバイス。

12. 薬物がアルプラゾラムである、請求項8記載のデバイス。

13. 薬物がケトロラクである、請求項8記載のデバイス。

## 【國際調查報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No. PCT/US 95/11732		
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC 6 A61L15/10		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO.A,93 23025 (ALZA CORPORATION) 25 November 1993 see page 8, line 21 - page 9, line 7 see claim 31 ---	1-3,5,9
X	EP,A,0 413 487 (GYGNUS RESEARCH CORPORATION ET AL) 20 February 1991 cited in the application see page 3, line 5 - line 8 see page 3, line 23 - line 29 see page 5, line 47 - line 56 see page 4, line 46 - line 56 & US,A,5 217 718 cited in the application ---	1,8,9
X	--- -/--	1,8,9
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 28 May 1996		Date of mailing of the international search report 14.06.96
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5218 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016		Authorized officer Boulois, D

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/US 95/11732

C (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US,A,4 262 003 (URQUHART J. ET AL) 14 April 1981 see column 2, line 17 - line 40 see column 5, line 9 - line 33 see column 6 - column 7; example 2 ---	1,8
A	US,A,5 314 694 (GALE R.M. ET AL) 24 May 1994 see column 7, line 41 - column 8, line 15 see column 12; example 7 ---	3-7
A	WO,A,92 10231 (THERATECH INC) 25 June 1992 see page 29; example 10 ---	11
A	WO,A,93 03694 (CYGNUS THERAPEUTIC SYSTEMS) 4 March 1993 see page 11; table 3 ---	12
A	EP,A,0 607 434 (HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO INC) 27 July 1994 see page 11; example 23 ---	13
E	WO,A,95 09006 (ALZA CORPORATION) 6 April 1995 see page 10, line 10 - line 28 see claims 1-16 see page 26; table 4 see page 27; table 5 ---	1-7,11,12
E	WO,A,95 09007 (ALZA CORPORATION) 6 April 1995 see page 12, line 27 - page 14, line 2 see page 21, line 1 - line 26 ---	1-10
P,X	WO,A,94 21262 (ALZA CORPORATION) 29 September 1994 see page 8, line 19 - page 9, line 24 see page 22; table 1 -----	1-10,12

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US 95/11732

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO-A-9323025	25-11-93	AU-B- 666735	22-02-96
		AU-B- 4247393	13-12-93
		CA-A- 2132865	25-11-93
		FI-A- 945311	11-11-94
		JP-T- 8502952	02-04-96
		NO-A- 944249	14-11-94
		US-A- 5411740	02-05-95
		US-A- 5500222	19-03-96
		ZA-A- 9303349	15-06-94
-----			
EP-A-413487	20-02-91	US-A- 5124157	23-06-92
		AT-T- 122899	15-06-95
		AU-E- 639015	15-07-93
		AU-E- 6183490	03-04-91
		CA-A- 2064687	19-02-91
		CN-A- 1049450	27-02-91
		DE-D- 69019628	29-06-95
		DE-T- 69019628	28-09-95
		ES-T- 2072397	16-07-95
		HU-A- 64223	28-12-93
		JP-T- 5503916	24-06-93
		LT-A, B 1773	25-07-95
		LV-E- 10685	20-12-95
		PL-E- 165023	30-11-94
		WO-A- 9102505	07-03-91
		US-A- 5217718	08-06-93
-----			
US-A-4262003	14-04-81	US-A- 4436741	13-03-84
		US-A- 4031894	28-06-77
-----			
US-A-5314694	24-05-94	US-A- 5122382	16-06-92
		US-A- 5198223	30-03-93
		AU-B- 9041991	26-05-92
		CA-A- 2088778	30-04-92
		EP-A- 0577602	12-01-94
		JP-- 6502429	17-03-94
		NZ-A- 240361	26-07-95
		US-A- 5320850	14-06-94
WO-A- 9207589	14-05-92		
-----			



## INTERNATIONAL

## REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US 95/11732

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO-A-9210231	25-06-92	US-A- 5164190	17-11-92
		US-A- 5152997	06-10-92
		AU-B- 651165	14-07-94
		AU-B- 9175791	08-07-92
		CA-A- 2098195	11-06-92
		EP-A- 0562041	29-09-93
		JP-T- 6503252	14-04-94
		PT-A- 99751	31-01-94
WO-A-9303694	04-03-93	US-A- 5225198	06-07-93
		AU-B- 654875	24-11-94
		AU-B- 2488092	16-03-93
		CA-A- 2115841	04-03-93
		EP-A- 0621769	02-11-94
		FI-A- 940948	28-02-94
		JP-T- 6510049	10-11-94
		NO-A- 940590	21-02-94
		NZ-A- 244065	24-02-95
		US-A- 5378473	03-01-95
EP-A-607434	27-07-94	AU-B- 656019	19-01-95
		US-A- 5478567	26-12-95
		AU-B- 2402692	05-04-93
		CA-A- 2116524	18-03-93
		WO-A- 9304677	18-03-93
WO-A-9509006	06-04-95	AU-B- 7924994	18-04-95
		AU-B- 7964794	18-04-95
		CA-A- 2165802	06-04-95
		CA-A- 2167526	06-04-95
		WO-A- 9509007	06-04-95
WO-A-9509007	06-04-95	AU-B- 7924994	18-04-95
		AU-B- 7964794	18-04-95
		CA-A- 2165802	06-04-95
		CA-A- 2167526	06-04-95
		WO-A- 9509006	06-04-95
WO-A-9421262	29-09-94	AU-B- 6410494	11-10-94